

La fisiopatologia clinica delle ipersodiemie

Clinical physiopathology of hypernatremia

Relazione all'XI Congresso Nazionale FADOI, Workshop "Approccio clinico al paziente con ipersodiemia" (Torino, 19 maggio 2006)

F. Sgambato, S. Prozzo, C. Caporaso, L. Milano, E. Sgambato, G.L. Piscitelli *

Dipartimento di Medicina, UO Complessa di Medicina Interna (Direttore: Dott. Francesco Sgambato), Ospedale "Sacro Cuore di Gesù-Fatebenefratelli", Benevento

KEY WORDS

Hypernatremia
Sodium
Disorders of sodium balance
Electrolyte
Electrolyte derangements
Water-sodium balance

Summary BACKGROUND The maintenance of sodium levels at normal ranges has to be considered one of the most important and crucial physiological balance in order to preserve life. The increase of natriemia determines the leakage of H₂O from the inside of cells and the consequent brain cells withering, that causes encephalopathy at different stages and in some cases it can even lead to death. **AIM OF THE STUDY** The fundamentals of general physiopathology are analysed together with systems of compensation and brain adaptation in the three different aetiopathogenetic forms: primary increase of sodium (hypervolemic and haematose form); missed introduction of pure water (mainly euvoletic form, with no oedema); loss of hypotonic fluids (hypovolemic form with dehydration). The three different clinical entities with their relative clinical approaches have been described.

Introduzione

«Noi Medici occupiamo, comunemente, molto tempo della nostra vita professionale (universitaria e post-universitaria) a inseguire citochine sempre più numerose dal meccanismo sempre più indeterminato, prostaglandine dalle sigle sempre più incomprensibili o lipoproteine a densità varia sempre meno memorizzabili, e ci sentiamo frustrati se non conosciamo l'ultima forma levogira dell'ennesimo nuovo farmaco introdotto in commercio. Contemporaneamente, anche per colpa dell'impiego di tutto il tempo suddetto (che non ci lascia spazio utile residuo), siamo costretti a trascurare lo studio, più approfondito e più ripetitivo, di quegli elementi (quali il sodio, l'ossigeno, gli idrogenioni, il bicarbonato ecc.) che sono, invece, più essenziali per il mantenimento della vita» [1] (www.fadoi.org/pubblicazioni/materiale/gimmi/06.pdf).

Così scrivevamo nel capitolo sulle iposodiemie cui si rimanda, in particolare, per tutto ciò che riguarda la fisiologia dei rapporti fra sodio e acqua, per il concetto di "acqua libera" e per quello di "volemia efficace". La lettura di questa parte di fisiologia è preliminare e praticamente basilare per affrontare anche i capitoli successivi delle ipersodiemie.

La fisiopatologia dell'ipersodiemia

Il valore normale della sodiemia è 140 mEq/L (range 136-145 mEq/L) e per "ipersodiemia" s'intende un valore \geq 146 mEq/L [1-16].

Tale parametro laboratoristico è assai frequente nella pratica clinica, anche se, fortunatamente, nella maggior parte dei casi non si arriva a livelli di ipersodiemia molto alti. Fino a 155 mEq/L si parla di "ipersodiemia lieve", oltre questo livello di "ipersodiemia severa" (Fig. 1).

È noto che valori elevati di sodiemia possono compromettere marcatamente lo stato di vigilanza (con peggioramento proporzionale all'aumento della concentrazione del sodio) e determinare un progressivo passaggio dallo stato di sopore allo stupore, al coma, fino alla morte, com'è stato dimostrato ampiamente da Arieff già nel 1976 [17-27] (Fig. 2).

L'aumento della sodiemia e la conseguente fuoriuscita di acqua dall'interno delle cellule crea il raggrinzimento cellulare a livello cerebrale (Fig. 3 e 4) e ciò è causa di un'encefalopatia di vario grado, fino al possibile decesso.

Ne consegue, intuitivamente, quanto sia importante mantenere la concentrazione del sodio nei limiti della normalità e, a tale scopo, la natura è stata molto previdente (Fig. 5) approntando numerosi sistemi di controllo e di regolazione, che sono i seguenti:

- il principio di iso-osmolalità;

* Corrispondenza:

Francesco Sgambato, via Appia Antica 356, 81028 Santa Maria a Vico (CE), e-mail: sgambatof@gmail.com

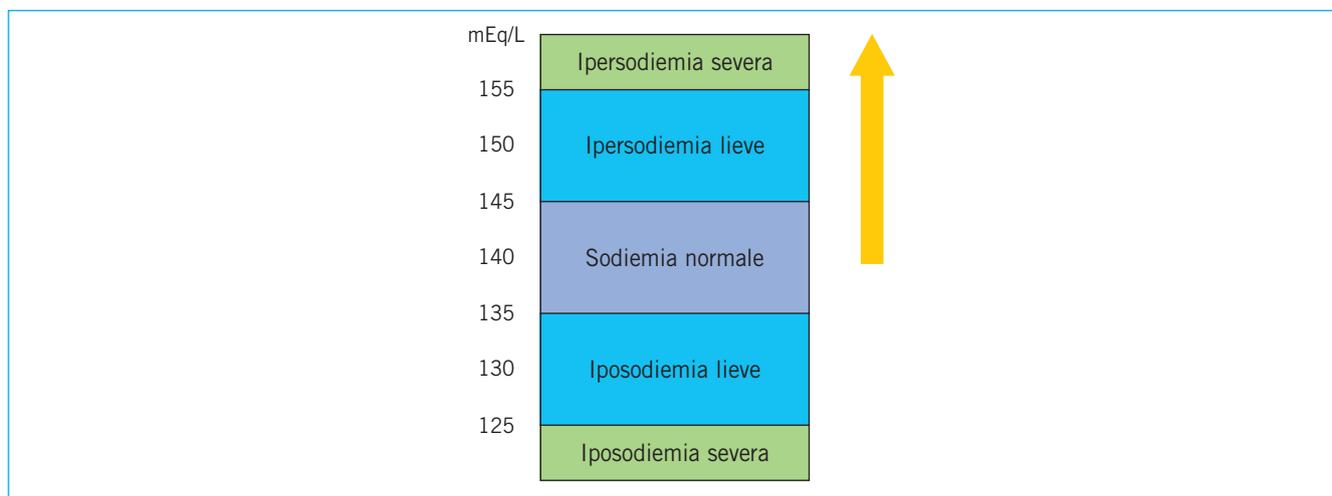


Figura 1 Valori della sodiemia

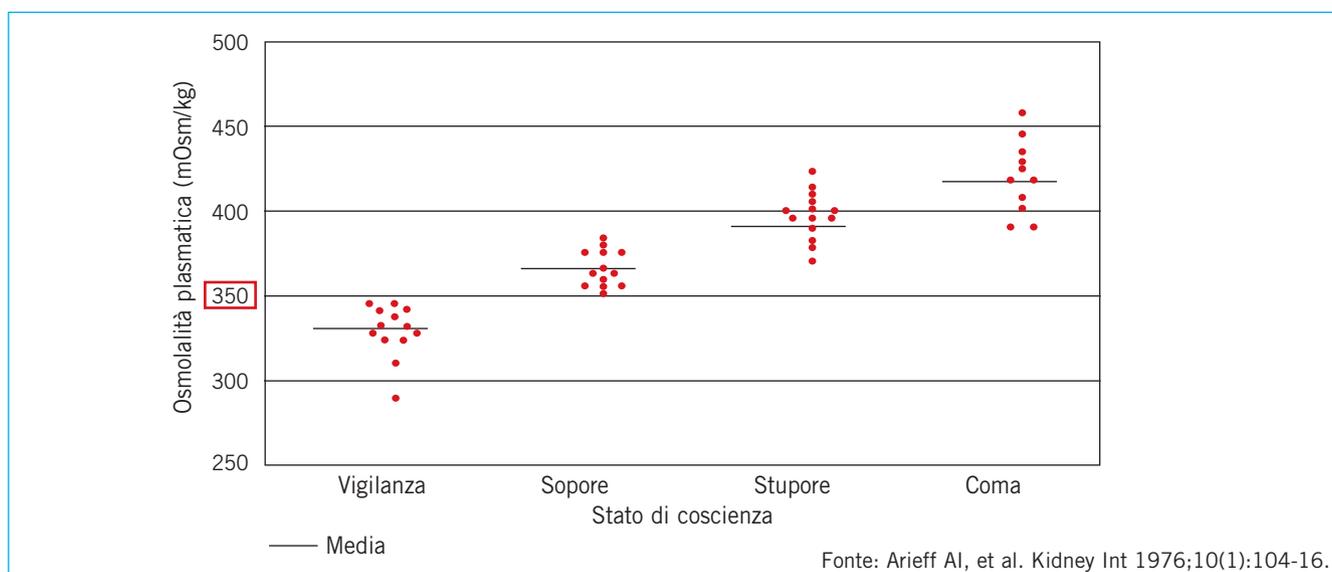


Figura 2 Variazioni dello stato di coscienza in relazione all'osmolalità plasmatica. I sintomi possono comparire quando l'osmolalità supera 320-330 mOsm/kg; in caso di aumento oltre 360-380 mOsm/kg possono comparire anche il coma e l'arresto respiratorio

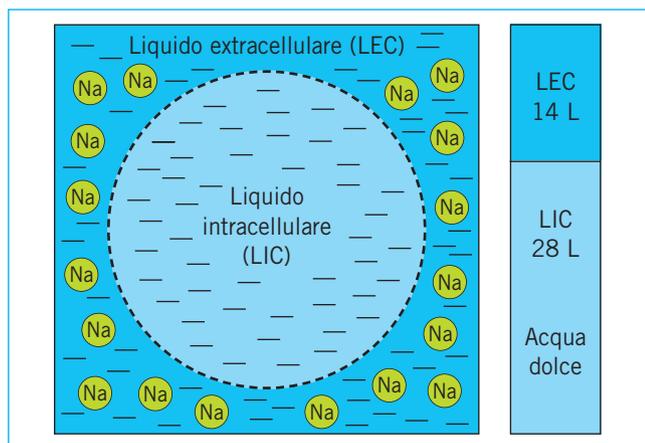


Figura 3 Principio di iso-osmolalità. Nel soggetto normale, l'osmolalità intracellulare e l'osmolalità extracellulare sono sempre perfettamente uguali

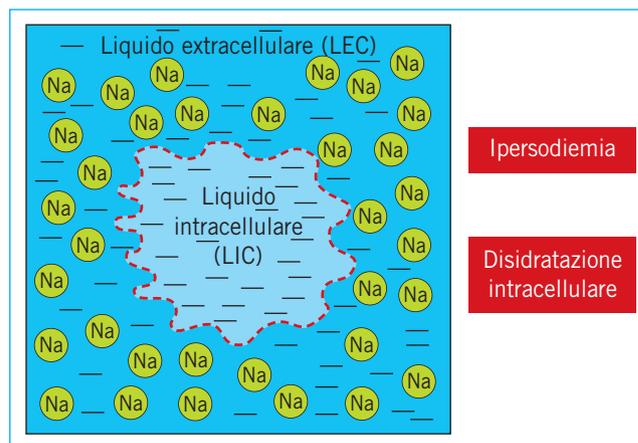


Figura 4 Raggrinzimento cellulare a livello cerebrale a causa dell'ipersodiemia

L'insorgenza acuta dell'ipersodiemia fa aumentare la suddetta mortalità, come pure l'età avanzata è un altro elemento prognostico sfavorevole.

Il tasso di mortalità è elevato per valori superiori a 180 mEq/L nelle forme acute ed è maggiore del 40% nei bambini e di circa il 75% negli adulti.

La forma cronica di ipernatriemia è un po' meno grave e ha una mortalità inferiore.

Il valore soglia di possibile inizio della compromissione dello stato di vigilanza si ha quando l'osmolalità plasmatica è ≥ 350 mOsm/kg, valore che deve essere ritenuto un punto di grave allarme clinico, per cui è indispensabile tenere sempre sotto controllo tale parametro laboratoristico quando ci si trova di fronte a pazienti scarsamente vigili e disorientati, specie se in età avanzata [3,17,28-32].

In questi casi occorre prestare grande attenzione a evitare espressioni quali: "Ha l'arteriosclerosi cerebrale", "Non ci sta con la testa", "Si è rimbambito" prima di aver preso visione degli esami di laboratorio.

Il danno innescato dall'ipersodiemia è tanto più grave quanto più rapidamente si instaura l'alterazione elettrolitica e, nelle forme acute, i sintomi possono comparire già con valori di osmolalità > 320 -330 mOsm/kg.

Al contrario i pazienti con ipersodiemia cronica possono essere relativamente asintomatici.

Osmolalità, sistemi di compenso e adattamenti cerebrali

La disidratazione intracellulare prodotta dall'ipersodiemia è transitoria, in quanto il cervello pone in atto meccanismi di "compenso". «Il raggrinzimento cellulare viene contrastato da una risposta di adattamento, che viene iniziata prontamente, e consiste in un guadagno di soluti da parte del cervello, che tende a recuperare la perdita di acqua» [29].

I meccanismi di compenso o di "adattamento osmotico" prevedono tappe successive in tempi diversi:

- entro 24 ore si ha una ritenzione di Na^+ , K^+ e aminoacidi;
- entro 2-3 giorni, poi, il cervello, a sua volta, attiva la produzione intracellulare delle cosiddette "osmoli idiogeniche" (inositolo, glutamina, betaina).

Tutte queste azioni sono rivolte finalisticamente ad aumentare l'osmolalità intracellulare cerebrale per riequilibrarla con quella extracellulare (Fig. 9).

Le conseguenze di tali meccanismi di compenso fanno sì che i pazienti con ipersodiemia cronica possano essere relativamente asintomatici, dal che si deduce che la gravità dei sintomi è correlata non tanto al valore dell'osmolalità, quanto alla rapidità con cui essa aumenta e all'efficacia dei meccanismi di compenso.

Di questi diversi adattamenti in fase acuta, subacuta e cronica si deve tenere accuratamente conto, in modo da adeguare razionalmente gli interventi successivi. Per gli stessi motivi si intuisce, quindi, che la correzione dell'iper-osmolalità deve essere graduale; è utile rimarcare subito

che, proprio nelle forme di ipersodiemia protratta, insorta ormai da alcuni giorni, anche la correzione rapida dell'iper-osmolalità extracellulare può essere pericolosa e causare edema cerebrale e danni severi [28-31].

In corso di correzione troppo rapida dell'ipersodiemia, le "osmoli idiogeniche" non abbandonano il citoplasma velocemente, cosicché può verificarsi che il ripristino di una normale osmolalità extracellulare (grazie al trattamento) non sia accompagnata da una parallela riduzione dell'osmolalità intracellulare. Per tale motivo le cellule nervose si troveranno in condizione di "relativa ipertonicità" intracellulare rispetto all'esterno, con conseguente attrazione di acqua ed edema cerebrale.

L'eziopatogenesi dell'ipersodiemia

L'eziopatogenesi di questa condizione clinica prevede praticamente tre possibilità (Fig. 10), descritte qui di seguito.

- Aumento primitivo di sodio (introito o ritenzione eccessiva): forma ipervolemica ed edematosa.
- Mancata introduzione di acqua pura (la causa più frequente): forma prevalentemente euovolemica, senza edema.
- Perdita di liquidi ipotonici: forma ipovolemica e con disidratazione.

Dinanzi a una condizione laboratoristica di ipernatriemia (e conseguente iper-osmolalità), la *prima domanda* da porsi è quindi la seguente: *è aumentato veramente il sodio totale o è diminuita l'acqua?*

L'aumento vero di sodio e lo stato del patrimonio sodico totale

Forme cliniche ipervolemiche ed edematose

Lo stato del patrimonio sodico totale non può essere dedotto da un esame di laboratorio, ma è soprattutto una valutazione squisitamente clinica.

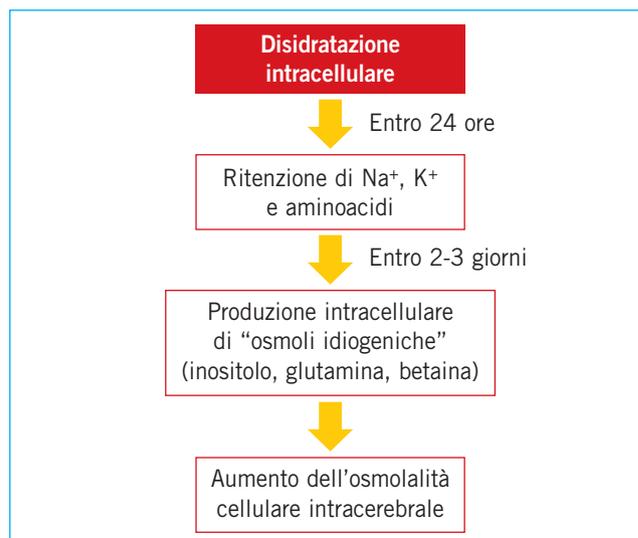


Figura 9 Meccanismi di compenso o "adattamento osmotico"

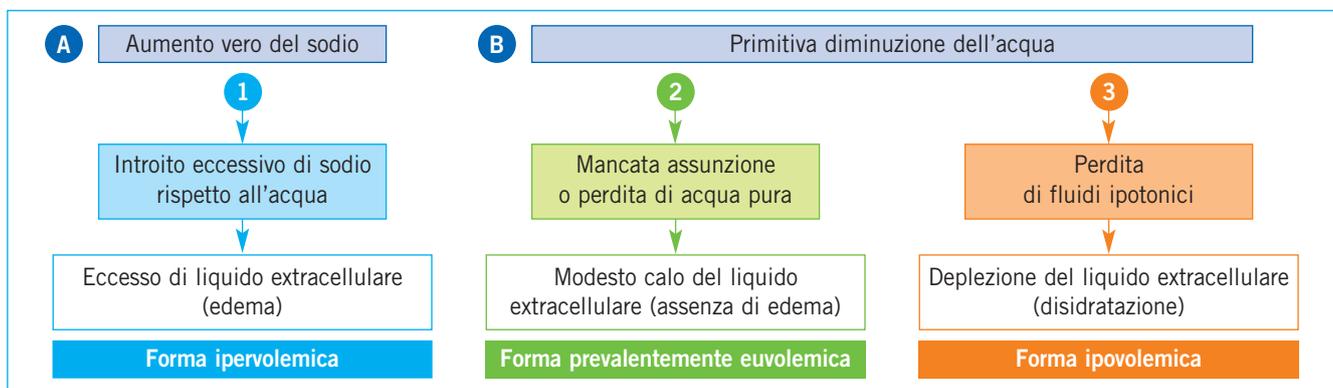


Figura 10 Eziologia delle ipernatriemie

L'aumento primitivo del sodio può essere ascritto a diverse possibilità:

- infusione di soluzioni ipertoniche di NaCl e NaHCO₃;
- aumentato apporto di sodio senza adeguato introito d'acqua corrispondente (ingestione di cloruro di sodio per os – sale da cucina, assunzione di emetici ricchi di cloruro di sodio, ingestione di acqua marina, nutrizione artificiale enterale e parenterale con preparazioni ipertoniche, clismi salini ipertonici, iniezioni intrauterine di preparazioni saline ipertoniche ecc.);
- dialisi ipertonica (accidentale modificazione del dialisato);
- terapia corticosteroidica prolungata;
- iperaldosteronismo primitivo (morbo di Conn);
- sindrome di Cushing.

In questi casi l'elemento clinico caratteristico è la presenza di edema dovuto alla ritenzione di acqua conseguente all'ipersodiemia (o iper-osmolalità) ed esiste la possibilità di edema polmonare per l'espansione del volume circolante a causa del sovraccarico di sodio. Tale sovraccarico può determinare una sodiuria aumentata (> 20 mEq/L), talvolta anche > 100 mEq/L di urine (**Fig. 11**).

In questi casi la concentrazione plasmatica del sodio viene subito ricondotta ai valori normali se il paziente è cosciente, con libero accesso all'acqua e un normale senso della sete, mentre le variazioni di volume possono rientrare nella norma se la funzionalità renale è conservata e si può provvedere a eliminare gli edemi.

Negli ospedali le condizioni di ipernatriemia possono colpire tutte le età, se viene messo in atto un maldestro sovraccarico veloce di sodio, il che può rappresentare una condizione iatrogena "pericolosa" [28]. In tali circostanze, infatti, un'eventuale insorgenza rapida di ipernatriemia può determinare anche convulsioni, rottura vascolare, emorragia subaracnoidea e sanguinamento intracerebrale, con danni permanenti fino alla morte.

Mancata introduzione o perdita d'acqua

Forme cliniche euolemiche e ipovolemiche

In presenza di segni clinici della disidratazione, associata a ipersodiemia, comunemente si può ritenere che l'ipernatriemia sia dovuta a mancata introduzione di acqua oppu-

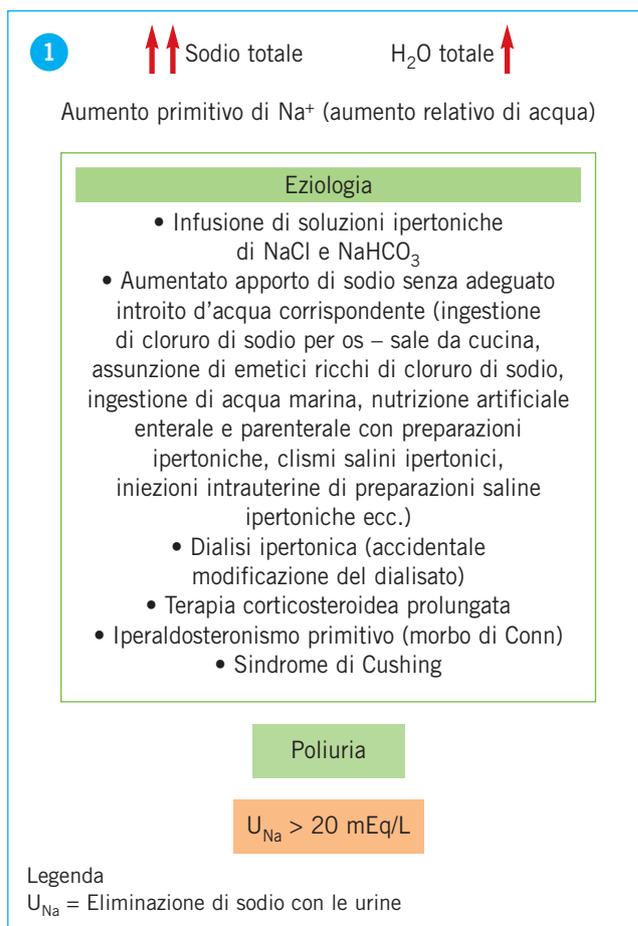


Figura 11 Eziologia delle forme ipervolemiche ed edematose

re a una primitiva perdita di acqua più consistente rispetto al sodio. Anche in questi casi è molto importante la semeiologia clinica, che può permettere di porre in evidenza i segni classici della disidratazione.

La maggior parte delle condizioni di ipernatriemia si verifica in Pediatria e in Geriatria, ove l'approvvigionamento dell'acqua dipende spesso dagli altri. In Pediatria esistono alcuni sintomi comuni e caratteristici:

- iperpnea;
- debolezza muscolare;

- irrequietezza;
- pianto ad alta intensità;
- insonnia o letargia;
- le convulsioni sono tipicamente assenti, tranne nei casi di sovraccarico di sodio o di reidratazione aggressiva.

In Geriatria, al contrario che in Pediatria, i pazienti hanno generalmente scarsi sintomi premonitori per valori di ipernatriemia lieve e cominciano a manifestarli solo quando la sodiemia supera 160 mEq/L.

Spesso possiamo trovarci anche di fronte alla duplice componente: un vero aumento assoluto del sodio totale per un suo eccessivo introito (alimenti salati) e l'assenza di disponibilità (o di assunzione) di acqua, per scarsa o distratta assistenza in pazienti defedati e/o incapaci di provvedere a se stessi. Proprio in questi pazienti, che possono avere una prolungata iper-osmolalità, il trattamento "aggressivo" in tempi brevi con fluidi ipotonici può causare edema cerebrale, che può scatenare convulsioni o dimostrarsi mortale.

Sul piano pratico la mancanza d'acqua può essere dovuta a varie condizioni:

- nelle forme cliniche prevalentemente euvolemiche e senza edema, può essersi verificato uno scarso apporto dall'esterno (carenza di acqua e/o ipodipsia) o una perdita, vera e propria, di acqua pura;
- nelle forme cliniche ipovolemiche e con disidratazione, può esserci stata un'eliminazione di fluidi ipotonici.

Forme cliniche prevalentemente euvolemiche: senza edema

Scarso apporto di acqua (ipodipsia primitiva e secondaria)

L'importanza dell'acqua per l'esistenza è ovvia ed è notorio che un uomo sano può sopravvivere senza alimenti fino a un mese di digiuno, ma non riesce a farlo per più di 5-6 giorni senza bere acqua; sicuramente questa cognizione è antica quanto l'uomo.

Nella Bibbia la parola "acqua" è nominata 428 volte, in 394 versetti, e nella *Genesi*, all'inizio della creazione, dopo i primi versi si legge: «Et spiritus Dei ferebatur super aquas» (Lo spirito di Dio alitava sulle acque e le vivificava) [33], come pure si può leggere nel Corano: «Per mezzo dell'acqua vive ogni cosa».

L'ipernatriemia da mancata assunzione di acqua è comune quando esistono alcune delle seguenti condizioni: carenza idrica, impossibilità a procurarsi acqua, età avanzata, infanzia, alterato stato mentale, perdita dell'autosufficienza, isolamento, solitudine, scarsa assistenza (anziani istituzionalizzati), pazienti intubati, insufficienza renale.

Tutte queste condizioni possono essere raggruppate sotto la dizione *ipodipsia secondaria* e classicamente interessano i pazienti "troppo giovani, troppo vecchi, troppo malati"; tuttavia, anche ogni patologia che colpisce il sistema nervoso centrale può alterare il senso della sete:

- disordini della regione ipotalamo-ipofisaria (*osmosat area*);

- disordini che coinvolgono i centri corticali più alti della sete.

In particolare, poi, il senso della sete è intenso all'inizio della crescita della sodiemia, ma quando il disordine progredisce la sete svanisce fino a essere assente nei pazienti con ipodipsia protratta o cronica.

Esistono, inoltre, anche le forme di *ipodipsia primitiva* da abolizione o inadeguato senso della sete, pur in presenza di stimoli fisiologici appropriati (iper-osmolalità, riduzione del volume arterioso efficace, aumento della secrezione di ADH).

In questi casi, se le risposte dell'ADH e del riassorbimento di acqua da parte del rene non sono sufficienti a compensare lo scarso apporto idrico, si accentuano l'iper-osmolalità (l'ipertonicità) e l'ipovolemia.

Le cause possibili di ipodipsia sono riassunte nella **Tab. 1**.

La salvaguardia del patrimonio idrico è ulteriormente ostacolata dalla perdita insensibile di acqua (espirata e perspirata) e dalla perdita renale di acqua, obbligata dal carico giornaliero di soluti, a dispetto degli alti livelli di ADH.

Il quadro clinico avanzato è quello classico della disidratazione fino alle turbe cerebrali di confusione, convulsioni e coma.

I segni di laboratorio sono altrettanto classici:

- segni di emoconcentrazione (ematocrito elevato; proteinemia elevata; ipersodiemia; ipercloremia);
- leucocitosi;
- aumento dell'osmolalità plasmatica (Posm);
- aumento dell'osmolalità urinaria (Uosm);
- aumento del peso specifico urinario (**Fig. 12**);
- aumento del rapporto Uosm/Posm;
- aumento dell'ADH;
- aumento dell'aldosterone;
- segni di insufficienza renale funzionale (iperazotemia, più marcata rispetto all'ipercreatininemia; buona escrezione renale di azoto; sodiuria normale o aumentata; peso specifico aumentato).

Tabella 1 Cause di ipodipsia-adipsia

Ereditaria
• Modalità autosomica recessiva, sindrome di Schienzel
Congenita
• Malformazioni del setto e del corpo calloso, microcefalia
Acquisita (distruzione della neuroipofisi)
• Idiopatica
• Post-traumatica (naturale e chirurgica)
• Malattie autoimmuni
• Malattie infettive
• Malattie cerebrovascolari
• Tumori intracranici primitivi e metastatici (polmone, mammella)
• Granulomi (sarcoidosi, istiocitosi)
• Cisti
• Agenti tossici
• Forme psicogene (depressione, schizofrenia ecc.)
• Idrocefalia

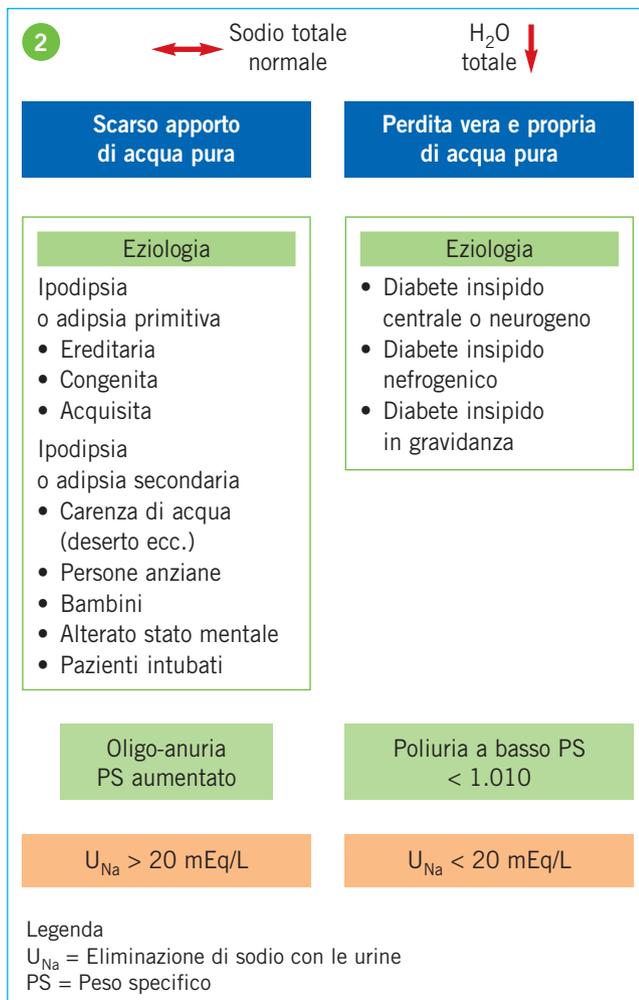


Figura 12 Eziologia delle forme euvolemiche senza edema

L'aumento dell'azotemia si evidenzia in misura maggiore, non proporzionale all'incremento della creatinemia. Viene naturale chiedersene la ragione. La creatinina non aumenta in maniera corrispondente perché essa viene secreta anche dai tubuli e, quindi, sono sufficienti anche minori quantità di acqua per eliminarla.

La diagnosi di ipodipsia viene confermata dai seguenti elementi concordanti:

- ipernatriemia e aumento della Posm, con l'evidenza clinica di una deplezione del volume arterioso efficace, a escludere la diagnosi di ipernatriemia essenziale;
- libero accesso all'acqua e possibilità di esprimere il senso della sete;
- mancanza della sensazione di sete, a escludere la diagnosi di deprivazione di acqua;
- U_{osm} > 700 mOsm/kg, non modificata dalla somministrazione di ADH, a escludere il diabete insipido;
- test della sete (?).

Perdita di acqua pura (diabete insipido)

La perdita di acqua pura è tipica delle forme di diabete insipido, in cui si ha una poliuria con urine a "scarso" con-

tenuo in elettroliti, "inappropriatamente" diluite in rapporto all'osmolalità plasmatica (**Fig. 12**).

Le forme cliniche potenziali sono le seguenti:

- diabete insipido centrale o neurogeno, da deficit di secrezione di ADH;
- diabete insipido nefrogenico, da assenza di risposta del rene all'azione dell'ADH;
- diabete insipido in gravidanza, da vasopressinasi.

Diabete insipido centrale

L'eziologia prevede forme sia ereditarie che acquisite (**Tab. 2**). Gli aspetti clinici tipici si possono sintetizzare così:

- poliuria a basso peso specifico (> 50 mL/kg di peso corporeo al giorno) (> di 3,5 L in un uomo di 70 kg);
- polidipsia (la possibilità di assumere acqua fa sì che i quadri clinici si presentino con forme prevalentemente euvolemiche o moderatamente ipovolemiche);
- eliminazione di grandi quantità di urine, a scarso contenuto in elettroliti.

I criteri diagnostici prevedono le seguenti caratteristiche:

- aumento della sete;
- assenza di iperglicemia e di glicosuria;
- possibile presenza di disidratazione, turbe neurologiche e/o shock;
- possibile storia familiare (bambini *water loving* morti in tenera età);
- Posm aumentata (ipernatriemia e ipertonicità);
- urine inappropriatamente diluite in rapporto alla tonicità del plasma (peso specifico < 1.010; osmolalità delle urine delle 24 ore < 300 mOsm/kg);
- U_{osm} bassa, incrementata dalla somministrazione di ADH;
- aumento dell'azoto ureico (molto minore quello della creatinina), iperuricemia;
- possibile aumento della secrezione di aldosterone.

Tabella 2 Cause di diabete insipido centrale

Ereditario

- Modalità autosomica dominante, dovuta a mutazione del gene della pre-pro-vasopressina, precursore dell'ADH, a esordio tardivo
- X-linked

Congenito

- Malformazioni, microcefalia

Acquisito (distruzione della neuroipofisi)

- Idiopatico
- Post-traumatico
- Post-ipofisectomia
- Post-infezioni (meningite, tubercolosi, encefalite, malattia di Guillain Barré ecc.)
- Disordini vascolari (aneurisma)
- Farmaci (clonidina, fenilcilclina)
- Malattie autoimmuni
- Tumori intracranici
- Granulomi (sarcoidosi, istiocitosi)
- Cisti
- Agenti tossici vari (effetto permanente)
- Intossicazione acuta da alcol (transitorio)

Occorre tenere sempre conto, però, che la poliuria può essere dovuta anche alla sete eccessiva (come fattore scatenante primitivo) e ad eccessivo apporto idrico (polidipsia primitiva).

Diabete insipido nefrogenico

Sotto questa denominazione sono racchiusi quei disordini che specificamente compromettono il riassorbimento ADH-dipendente di acqua a livello del tubulo collettore, anche in presenza di gradienti osmotici e livelli di ADH plasmatico normali.

Le cause di diabete insipido nefrogenico prevedono un ampio spettro di possibilità (**Tab. 3**).

I dati clinici e di laboratorio sono analoghi a quelli della forma “centrale”, per cui la diagnosi differenziale può essere resa difficile proprio dal fatto che le caratteristiche cliniche e gli esami del laboratorio di routine sono molto simili in tutte e due le condizioni morbose.

Il discrimine differenziale si basa sull'anamnesi, sulla presenza di quelle patologie di fondo caratteristiche dell'una o dell'altra malattia, e sull'effetto della somministrazione di ADH (test dell'ADH: 10 µg per via endonasale).

- Nel diabete insipido centrale la somministrazione di ADH induce un aumento dell'osmolalità urinaria (Uosm), che diventa superiore all'osmolalità plasmatica. Si assiste, così, al passaggio da $Uosm < Posm$ a $Uosm > Posm$.
- Nel diabete insipido nefrogenico non si hanno modificazioni sostanziali dell'osmolalità urinaria.

Bisogna anche tenere conto della possibilità che, nelle forme dovute a insufficienza renale di grado molto avanzato, dato il basso filtrato glomerulare, il diabete insipido nefrogenico si presenti soltanto con una poliuria relativamente modesta (2-4 L/die).

Tabella 3 Cause di diabete insipido nefrogenico

Ereditario

- Modalità autosomica recessiva legata al cromosoma X, per mutazione del gene del recettore V2

Acquisito

- Nefrite interstiziale cronica (nefropatia da analgesici ecc.)
- Rene policistico, malattia midollare cistica
- Ostruzione parziale bilaterale del tratto urinario
- Malattie infiammatorie/autoimmuni
- Ipercalcemia (iperparatiroidismo, intossicazione da vitamina D)
- Ipertiroidismo
- Ipokaliemia (iperaldosteronismo, diarrea, diuretici ecc.)
- Patologie vascolari
- Granulomi
- Neoplasie
- Gravidanza
- Farmaci (litio, demeclociclina, metossifluorano, amfotericina ecc.)
- Altre (amiloidosi, mieloma, sarcoidosi, sindrome di Sjögren)

Diabete insipido in gravidanza: da vasopressinasi

La vasopressinasi è una sostanza prodotta dalla placenta nel terzo trimestre di gravidanza e provoca una rapida degradazione dell'ADH (o AVP) endogeno. Questa forma si risolve spontaneamente entro poche settimane dal parto.

Nei casi di gravidanze nelle quali la formazione e la secrezione di ADH non è incrementata, si può verificare poliuria di alto grado e conseguente ipertonicità del plasma.

In questi casi la D-AVP (desmopressina) rappresenta il farmaco di scelta, in quanto essa non viene degradata dalle vasopressinasi, come invece avviene per la L-AVP.

Forme cliniche ipovolemiche: con disidratazione

Perdita di liquidi ipotonici

Si tratta di forme cliniche dovute a perdita di fluido ipotonico ove il deficit di acqua è superiore relativamente alle perdite sodiche, per cui ne può risultare un'ipernatriemia.

Se il senso della sete è conservato e si ha libero accesso all'acqua, l'aumento della sodiemia può essere assente.

Se il patrimonio sodico totale diminuisce, si instaura l'impossibilità di mantenere il volume extracellulare e non si riesce ad assicurare un livello efficace di volume plasmatico arterioso circolante. In questi casi compaiono clinicamente i segni dell'ipovolemia e dello shock.

Le cause di perdita di liquidi ipotonici sono molteplici (**Tab. 4**). La perdita fisiologica “insensibile” di liquidi, spe-

Tabella 4 Cause di perdite di liquidi ipotonici

Cause renali

- Diuretici dell'ansa
- Diuresi osmotica (iperglicemia, urea, mannitolo)
- Diuresi postostruttiva
- Fase poliurica della necrosi tubulare acuta
- Malattie renali intrinseche

Cause gastrointestinali

- Vomito
- Drenaggio nasogastrico
- Fistola enterocutanea
- Diarrea osmotica
- Uso di lassativi osmotici
- Clisteri evacuativi
- Preparazione per esami radiologici
- Alcune enteriti infettive

Cause cutanee

- “Perspiratio insensibilis”
- Forme fisiologiche: sudorazione profusa da intenso esercizio fisico
- Forme patologiche
- Ipertermia: febbre, esposizione a temperature ambientali elevate
- Iperventilazione: sepsi, infezione respiratoria, ventilazione meccanica
- Ustioni, dermatite esfoliativa

cialmente a livello respiratorio e cutaneo, è di 0,5-1 L/die, ma in condizioni particolari (fisiologiche e patologiche) può aumentare fino a 2-5 volte. Le perdite idriche attraverso la cute o le mucose (iperventilazione) possono anche presentarsi sul piano clinico come forme euvolemiche senza edemi e senza disidratazione.

Nelle forme ipovolemiche, la sodiuria è > 20 mEq/L nelle ipersodiemie dovute a perdite renali di liquidi ipotonici, mentre è < 20 mEq/L nelle ipersodiemie dovute a perdite di liquidi per via extrarenale (gastroenterologica e/o cutanea o respiratoria).

Nei casi di perdite renali, l'eliminazione di sodio con le urine spesso è $> 50-60$ mEq/L, ma può raggiungere e superare anche i 100 mEq/L (Fig. 13).

Osmolalità e volemia

Osmolalità e volemia non sempre vanno nella stessa direzione, come ci si potrebbe aspettare. Sembrerebbe naturale pensare che se aumenta la sodiemia aumenta anche l'osmolalità e il conseguente richiamo di acqua induce un incremento della volemia, ma non sempre è così, anzi spesso si verifica il contrario: al crescere della volemia (per ingestione o ritenzione idrica) la concentrazione del sodio diminuisce a causa della diluizione, oppure al diminuire del-

la volemia aumenta la sodiemia per effetto dell'emoconcentrazione.

Nella pratica, l'ipernatriemia si associa spesso a ipovolemia che, se è marcata, provoca ipotensione ortostatica e tachicardia riflessa per attivazione del simpatico.

Tutto dipende sempre dalla quantità di acqua presente, che condiziona i volumi circolanti e, nello stesso tempo, determina la concentrazione dei soluti.

Se si perde acqua (per esempio con il sudore) la natriemia e l'osmolalità aumentano, ma la volemia diminuisce e a determinare lo spostamento di acqua dallo spazio intracellulare a quello extracellulare non è la differenza tra le quantità dei volumi di acqua ai due lati delle membrane cellulari, ma la loro diversa osmolalità.

La deplezione di volume nello spazio extracellulare (senza variazioni ioniche e, quindi, di osmolalità) non comporta trasferimento di acqua libera dal compartimento intracellulare. Questo aspetto è molto importante ai fini terapeutici e trascurarlo può essere determinante per la sopravvivenza dei nostri pazienti. Negli stati ipertonici con ipovolemia deve prevalere l'attenzione nei confronti della volemia ("maiora premunt"), la quale deve essere corretta *in primis*, e si deve somministrare soluzione fisiologica anche in presenza di un'eventuale ipersodiemia. Solo quando sono regrediti i sintomi e i segni più gravi dell'ipovolemia, si può pensare anche alla correzione dell'ipertonicità.

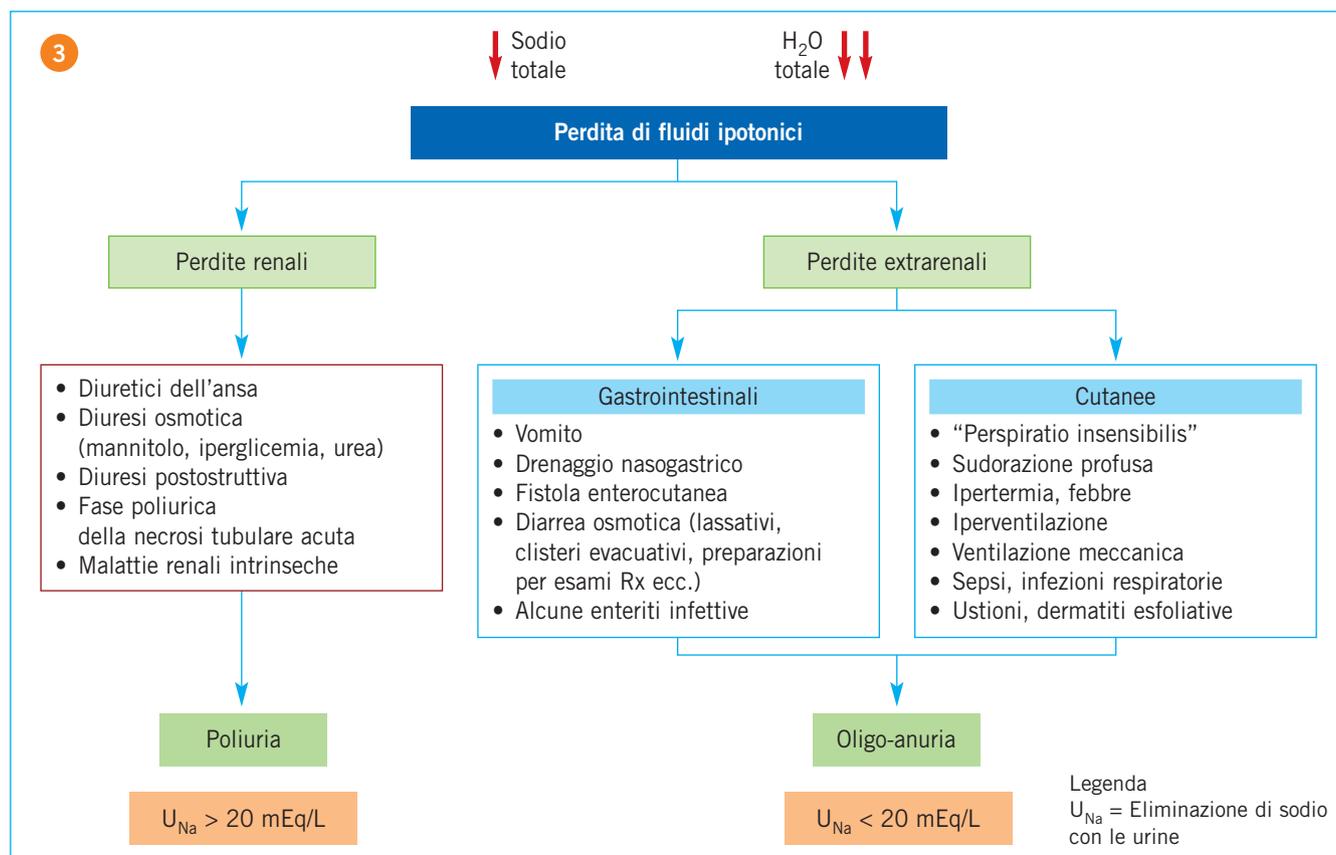


Figura 13 Eziologia delle forme ipovolemiche con disidratazione

I fondamenti diagnostici per l'approccio all'ipersodiemia

La diagnosi differenziale delle ipersodiemie si fonda su pochi elementi clinico-anamnestici e laboratoristici [29-30, 34-43] di facile accessibilità.

I cardini essenziali sono elencati qui di seguito.

- Siamo sicuri che non si tratti di un errore di laboratorio o delle fasi preanalitiche? (Per esempio, il prelievo potrebbe essere stato effettuato durante l'infusione di una soluzione ipertonica.)
 - Il paziente è edematoso, senza edemi o è disidratato?
 - Il paziente ha bevuto o non ha bevuto?
 - Il paziente urina poco o molto?
 - Qual è il peso specifico delle urine (o l'osmolalità urinaria)?
 - Qual è la sodiuria?
 - Sono necessari i test per il diabete insipido?
- È sufficiente rispondere a questi interrogativi per risolvere circa il 100% delle diagnosi, ma ovviamente esistono anche altri quesiti che rivestono la loro importanza.

Anamnesi

- Il paziente rientra in una delle categorie a rischio? (Soggetti molto anziani, malati di mente, bimbi molto piccoli.)
- Esiste compromissione del riflesso della sete? O l'impossibilità di bere?
- Ha ricevuto una recente terapia con soluzioni ipertoniche di NaCl o di NaHCO₃?
- Ha fatto uso di diuretici dell'ansa o di lassativi osmotici?
- Ha avuto vomito o diarrea?
- Vi è stata l'insorgenza recente di poliuria o di polidipsia?
- Ha una patologia prostatica con recente episodio acuto di ritenzione di urina?
- Ha avuto accidenti cerebrovascolari?
- Ha un diabete mellito noto?
- Ha un diabete insipido noto?
- Ha fatto o fa uso di farmaci responsabili di diabete insipido nefrogenico? (Litio, demeclociclina, foscanet, metossifluorano, amfotericina-B, antagonisti della vasopressina ecc.)

Esame obiettivo

Si deve prestare particolare attenzione alla valutazione dello stato mentale e neurologico e, altrettanto, a un'accurata valutazione del volume del compartimento extracellulare.

a) Esistono segni di espansione di volume?

- Edemi periferici.
- Polso arterioso ampio.
- Pressione arteriosa elevata.
- Giugulari turgide.
- Pressione venosa centrale elevata.
- Possibili rantoli polmonari basali bilaterali.
- Possibile edema polmonare.
- Poliuria marcata se la funzione renale è conservata.

b) Esistono segni di deplezione di volume? I segni classici della disidratazione sono ben noti:

- astenia;
- secchezza delle mucose;
- secchezza della cute che si solleva in pliche;
- assenza di sudorazione nei cavi ascellari;
- guance infossate;
- ipotonia dei bulbi oculari (occhi incavati);
- papilla da stasi;
- calo ponderale;
- ipotonia e flaccidità muscolare;
- polso piccolo e frequente;
- ipotensione arteriosa ortostatica (posturale);
- tachicardia riflessa;
- giugulari scarsamente visibili;
- pressione venosa centrale ridotta;
- possibile shock ipovolemico;
- diuresi diminuita (oligo-anuria);
- iporeflessia profonda;
- ipotonia liquorale.

Ovviamente, poi, è indispensabile la ricerca dei segni delle varie patologie potenzialmente responsabili di ipersodiemia.

Esami di laboratorio

La valutazione del volume e dell'osmolalità delle urine (oppure del peso specifico in sua sostituzione), insieme alla sodiuria, è un elemento essenziale per la diagnosi delle ipersodiemie.

- L'*osmolalità urinaria* normale è molto variabile (50-1.200 mOsm/kg di urina) e dipende dall'apporto di liquidi e dalla dieta. Proprio per questo i valori normali oscillano sensibilmente e sono diversi se il materiale esaminato è un campione singolo di urine (valori normali 50-1.400 mOsm/kg) oppure un campione di urine delle 24 ore (valori normali 390-900 mOsm/kg). Dopo la restrizione dei liquidi per più di 12 ore il valore normale è > 850 mOsm/kg.
- Quando non si ha a disposizione la misura dell'osmolalità urinaria, è assai utile il *peso specifico delle urine*, per potersi orientare in via preliminare. Questo comune parametro, già presente nella cartella clinica, viene spesso trascurato, invece aiuta molto nel verificare se l'escrezione dell'acqua è normale o compromessa (cioè chiarisce subito se il problema è legato all'ADH e a un eccesso di acqua oppure no).
- Il peso specifico e l'osmolalità urinaria hanno tra loro una buona *correlazione*, con un rapporto di 1:35, dopo il valore 1.000 (**Tab. 5**). Bisogna tenere sempre conto, però, che la buona correlazione cessa se nelle urine sono presenti molecole più grandi, tipo il glucosio (per esempio, glicosuria diabetica), o mezzi di contrasto o il mannitolo.
Se il peso specifico è > 1.010 (e/o l'osmolalità urinaria è > 300 mOsm/kg), vuol dire che il potere di concentrazione delle urine è conservato e, quindi, non si tratta di un problema coinvolgente l'ADH.

Tabella 5 Correlazione tra peso specifico delle urine e osmolalità urinaria

Peso specifico delle urine	Osmolalità urinaria (mOsm/kg)
1.000	0
1.003	105
1.005	175
1.010	350
1.020	700
1.030	1.050

Se il peso specifico è < 1.010 (e/o l'osmolalità urinaria < 300 mOsm/kg), in un paziente poliurico con ipersodiemia, occorre scandagliare le varie possibilità eziopatogenetiche che portano a evidenziare un diabete insipido.

- Anche la *sodiuria* è molto importante e può essere ricercata anche in un piccolo campione di urine, per cui è possibile misurarla anche nelle forme di oligo-anuria. Questo esame consente di riconoscere subito se il tubulo renale è in grado o no di riassorbire il sodio e, quindi, di indirizzare le indagini in ambito nefrologico o altrove [5,14].

Nelle forme ipervolemiche la *sodiuria* è > 20 mEq/L (eliminazione di sodio con le urine, $U_{Na} > 20$ mEq/L).

Nelle forme euvolemiche la *sodiuria* è variabile e può essere normale o aumentata.

Nelle forme ipovolemiche la *sodiuria* è > 20 mEq/L nelle ipersodiemie dovute a perdite renali di liquidi ipotoni, mentre è < 20 mEq/L nelle ipersodiemie dovute a perdite di liquidi per via extrarenale (gastroenterologica e/o cutanea o respiratoria).

Nei casi di perdite renali, l'eliminazione di sodio con le urine spesso è > 50-60 mEq/L, ma può raggiungere e superare anche i 100 mEq/L.

Questo parametro consente di distinguere molto bene la poliuria delle forme cliniche ipervolemiche, che si presentano con una *sodiuria* alta, dalla poliuria del diabete insipido, che è a basso peso specifico e a bassa *sodiuria*.

Sintesi diagnostica finale

Volendo fissare alcuni concetti diagnostici conclusivi e sintetici, si può dire che il percorso diagnostico differenziale delle ipersodiemie è forse più semplice e lineare rispetto a quello delle iposodiemie [27,29,44-46]. Dinanzi a un paziente che presenta una concentrazione elevata di sodio si devono ipotizzare le tre classiche possibilità:

- introito eccessivo o ritenzione eccessiva di sodio (forma clinica ipervolemica, edematosa);
- mancata introduzione di acqua pura (la causa più frequente) (prevalentemente euvolemica o moderatamente ipovolemica, senza edema);
- perdita di acqua ipotonica (ipovolemica, con disidratazione).

La *prima domanda* da porsi, quindi, è la seguente: *è aumentato veramente il sodio totale o è diminuita l'acqua?* La

risposta è squisitamente clinica: qual è il volume del compartimento extracellulare? È aumentato o diminuito? Ovverosia, vi sono edemi o il paziente è asciutto, disidratato? Ai fini diagnostici e terapeutici, infatti, è indispensabile sapere se il paziente è ipervolemico, euvolemico o ipovolemico.

- Se vi sono edemi clinicamente evidenti (associati a ipersodiemia) si tratta di un aumento del sodio totale e, *in primis*, dobbiamo pensare a un'ipotesi iatrogena, per eccessiva somministrazione di soluzioni saline (ipertoniche di sodio, bicarbonati ecc.), oltre alle altre ipotesi già elencate nel paragrafo relativo all'eziopatogenesi. Tale sovraccarico può determinare una *sodiuria aumentata* (> 100 mEq/L di urine) e sia l'osmolalità urinaria sia il peso specifico presenteranno valori elevati.

Se, invece, il paziente ipernatriemico è disidratato, bisogna porsi la *seconda domanda* cruciale: *sta urinando poco o sta urinando molto?*

- Se il paziente sta urinando poco (diuresi < 500 cc/24 ore), le sue urine saranno molto concentrate e avranno un peso specifico > 1.020 e/o un'osmolalità elevata (> 700 mOsm/kg). Deve pertanto seguire la *terza domanda*, ancora più cruciale: *sta bevendo poco o molto?* Ovverosia, ha urinato poco perché ha bevuto poco? E perché? Oppure, pur avendo bevuto a sufficienza, ha perso molti liquidi per via extrarenale (perdite insensibili, vomito, diarrea ecc.) o renale (eccesso di diuretici in precedenza)? Se sta urinando poco, pur avendo introdotto liquidi in quantità adeguata, ed è disidratato, è intuitivo che il paziente avrà perso molti liquidi per via extrarenale o renale.

- Se, invece, il paziente sta urinando molto, bisogna porsi la *quarta domanda*: *qual è la quantità di osmoli eliminata per via urinaria nelle 24 ore?* In generale, un individuo del peso di 70 kg, con una normale alimentazione, elimina circa 600 mOsm al giorno. Se l'escrezione di soluti (zuccheri, urea, sodio ecc.) supera 750 mOsm al giorno, si verifica una diuresi osmotica più abbondante che viene chiamata anche "poliuria da soluti" ed esclude il coinvolgimento dell'ADH.

Se l'escrezione urinaria giornaliera è quantitativamente < 750 mOsm totali (in un paziente poliurico con più di 2 L di urine al giorno) si deve ipotizzare la possibilità di un diabete insipido (neurogenico centrale o nefrogenico periferico).

È necessario, allora, porsi la *quinta domanda*: *qual è il peso specifico delle urine e qual è l'osmolalità urinaria?* In un *paziente poliurico con ipersodiemia*, se le urine sono ipotoniche, occorre scandagliare le varie possibilità eziopatogenetiche che portano a determinare un diabete insipido, perché in queste forme, tipicamente, si ha la presenza di una poliuria a basso peso specifico (< 1.010) o con un'osmolalità urinaria < 300 mOsm/kg (diuresi ipotonica), anche con un'ipersodiemia non eccessivamente elevata.

Se il peso specifico, invece, è > 1.010 (e/o l'osmolalità urinaria > 300 mOsm/kg), vuol dire che il potere di concentrazione delle urine è conservato e, quindi, ci troviamo di fronte a una diuresi da soluti (iperglicemia-diabe-

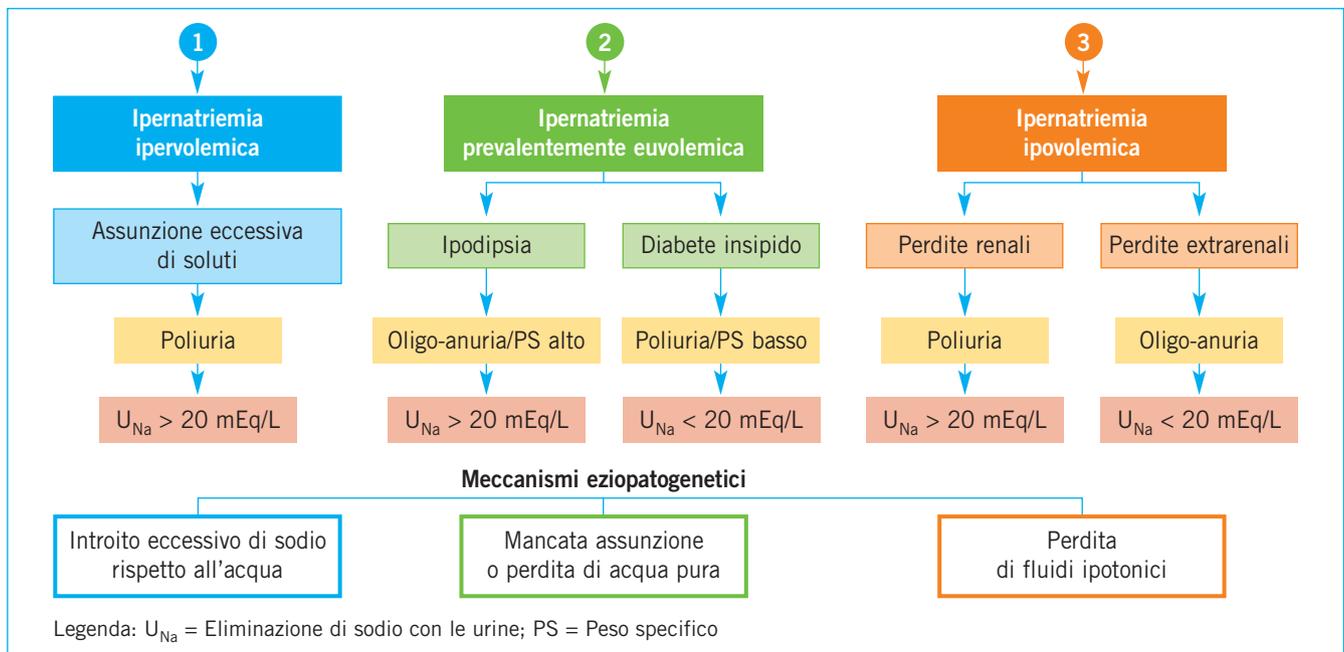


Figura 14 Approccio clinico-laboratoristico alle ipernatriemie

te, mannitolo, sodiuria ecc.) e non a un problema coinvolgente l'ADH (**Fig. 14**).

Dinanzi a valori bassi del peso specifico, invece, bisogna porsi la *sesta domanda*: si tratta di un diabete insipido neurogenico o di un diabete insipido nefrogenico? Ovverosia, la poliuria è dovuta a una carenza di ADH o a una mancata risposta recettoriale all'ADH a livello renale, nonostante i valori normali di questo ormone?

Anche se il dosaggio plasmatico dell'ADH può essere di per sé dirimente, nei casi dubbi conviene effettuare il test alla desmopressina (analogo sintetico dell'ADH), che consente di trovare una risposta alla *settima domanda*: qual è la risposta renale alla desmopressina? Ovverosia, nel nostro paziente l'osmolalità urinaria aumenta o rimane invariata dopo la somministrazione di 10 µg di desmopressina per via endonasale?

Se si tratta di diabete neurogenico, la somministrazione di ADH induce un aumento dell'osmolalità urinaria (U_{osm}) del 50%, la quale diventa superiore all'osmolalità plasmatica. Nelle forme di diabete nefrogenico, invece, non si ha alcuna variazione significativa.

Conclusioni

Le alterazioni della sodiemia e dell'osmolalità sono quasi sempre disturbi del bilancio idrico e non riferibili a variazioni del sodio totale. Il problema delle ipernatriemie non è molto complesso, ma merita più attenzione di quanta gliene dedichiamo comunemente, innanzitutto perché può finanche compromettere la vita delle persone che si affidano alle nostre cure.

La caratterizzazione della singola ipernatriemia non è sempre agevole, ma la conoscenza dei possibili meccani-

smi patogenetici consente di districarci con padronanza, una volta acquisiti i fondamentali diagnostici differenziali. Le domande da porsi al riguardo non sono numerose e le risposte non sono difficili da ottenere (in questa relazione abbiamo tentato di sintetizzarle).

Ai fini clinici, poi, è molto importante dirimere se la forma è acuta o cronica e se il paziente è sintomatico lieve (nausea, vomito, cefalea) o sintomatico in fase critica (turbe del sensorio, convulsioni ecc.). Per ipernatriemia acuta si intende l'insorgenza da meno di 24 ore, con o senza manifestazioni neuropsichiche. Il concetto di "cronicità", invece, in questo caso è diverso dal consueto: essa deve essere intesa nel senso che sono trascorsi giorni dall'insorgenza dell'ipersodiemia e, quindi, si sono già completati i fenomeni di adattamento cellulare (**Fig. 9**). Dalla risposta fornita a tali quesiti può scaturire un atteggiamento correttivo più aggressivo o molto cauto.

L'ipernatriemia "sintomatica", sia lieve sia critica, deve, in ogni caso, essere considerata una condizione di urgenza medica, anche se non si insisterà mai abbastanza sulla necessità di usare cautela nella correzione "troppo rapida". Per ciascun paziente bisogna trovare la giusta interpretazione tra l'imminente rischio dell'ipertonicità e il potenziale rischio dell'ipotonicità e mai, come negli squilibri idroelettrolitici, è chiaro il concetto che *ogni singolo paziente è unico, irripetibile, in divenire, indivisibile, in relazione, in cerca di equilibrio*, cosicché, in questi casi, si esalta il valore e il piacere della Medicina Interna.

La conoscenza di tali problematiche, infatti, è tipica della cultura internistica e procura grandi soddisfazioni, in quanto consente di salvare la vita a persone in condizioni critiche, a patto che si proceda in una gestione diagnostico-terapeutica attenta alla globalità delle numerose problematiche coinvolte nel singolo paziente.

Bibliografia

- [1] Sgambato F, Prozzo S. Le iponatriemie: problemi diagnostici e terapeutici, semplici e complessi. *GIMI* 2003;2(Suppl 2): 8-37.
- [2] Editoriale. I due aspetti del sodio: natriemia e sodio totale. *Rivista Medico Pratico. Cardiologia* 1983;3(10):45-50.
- [3] Vulterini S. L'equilibrio idro-elettrolitico: le basi fisiopatologiche. In: *Atti degli "Incontri al Fatebenefratelli"* n. 6, V Seminario. Benevento: Edizioni Incontri al Fatebenefratelli, 1998: 21-35.
- [4] Harrison. *Principi di medicina interna*. XV Ed. Vol I, Cap 49. Milano: McGraw-Hill, 2002:325-7,331-3.
- [5] Humes HD, Narins RG, Brenner BM. Alterazioni del bilancio idrico. *Minuti Menarini* 1981;27:19-31.
- [6] Rose BD. *Fisiologia clinica dell'equilibrio acido-base e dei disturbi elettrolitici*. Cap 4. Milano: McGraw-Hill, 1991:89-111.
- [7] Goldberger E. *Sindromi da squilibri idro-elettrolitici ed acido-base*. Roma: Il Pensiero Scientifico, 1982.
- [8] Halperin ML, Goldstein MB. *Emergenze negli squilibri idroelettrolitici ed acido base*. Torino: Centro Scientifico, 1990.
- [9] Levy M. *Fisiopatologia del bilancio sodico e rene*. Minuti Menarini 1980;18:33-46.
- [10] Brenner BM, Beeuwkes R. *Le circolazioni renali*. Minuti Menarini 1979;12.
- [11] Burg MB. Il nefrone nel trasporto del sodio, degli aminoacidi e del glucosio. *Minuti Menarini* 1979;15-16:33-43.
- [12] Hays RM. Modalità di trasporto degli ioni e dell'acqua a livello renale. *Minuti Menarini* 1979;13:31-43.
- [13] Bartoli E. *Fisiopatologia e clinica degli squilibri idro-elettrolitici*. *Medicina Internazionale* 1976; 23:1-108.
- [14] Bartoli E. *Metabolismo del sodio e dell'acqua nella cirrosi epatica*. In: Gentilini P. *Aggiornamenti di fisiopatologia epatica*. Firenze: Scientific Press, 2001:153-7.
- [15] Kokko JP. *Meccanismi di concentrazione e diluizione delle urine*. *Minuti Menarini* 1981;25:21-6.
- [16] Rose BD. *Fisiologia clinica dell'equilibrio acido-base e dei disturbi elettrolitici*. Cap 8. Milano: McGraw-Hill, 1991:199-220.
- [17] Arieff AI, Guisado R. Effects on the central nervous system of hypernatremic and hyponatremic states. *Kidney Int* 1976; 10(1):104-16.
- [18] Arieff AI, Llach F, Massry SG. Neurological manifestations and morbidity of hyponatremia: correlation with brain water and electrolytes. *Medicine (Baltimore)* 1976;55(2):121-9.
- [19] Arieff AI, Ayus JC, Fraser CL. Hyponatraemia and death or permanent brain damage in healthy children. *BMJ* 1992; 304(6836):1218-22.
- [20] Arieff AI, Kronlund BA. Fatal child abuse by forced water intoxication. *Pediatrics* 1999;103(6 Pt 1):1292-5.
- [21] Arieff AI, Ayus JC. Hyponatremia. *N Engl J Med* 2000;343 (12):886.
- [22] Fraser CL, Arieff AI. Epidemiology, pathophysiology, and management of hyponatremic encephalopathy. *Am J Med* 1997;102(1):67-77.
- [23] Arieff AI, Fraser CL. Hyponatraemic encephalopathy. *Am J Med* 1998;104(5):506-7.
- [24] Ayus JC, Krothapalli RK, Arieff AI. Treatment of symptomatic hyponatremia and its relation to brain damage. A prospective study. *N Engl J Med* 1987;317(19):1190-5.
- [25] Ayus JC, Arieff AI. Chronic hyponatremic encephalopathy in postmenopausal women: association of therapies with morbidity and mortality. *JAMA* 1999;281(24):2299-304.
- [26] Ayus JC, Levine R, Arieff AI. Fatal dysnatraemia caused by elective colonoscopy. *BMJ* 2003;326(7385):382-4.
- [27] Reynolds RM, Padfield PL, Seckl JR. Disorders of sodium balance. *BMJ* 2006;332(7543):702-5.
- [28] Juliani LM. Essential precautions with IV solutions. You can't be casual... even with normal saline. *RN* 1981;44(5):66-9.
- [29] Adroque HJ, Madias NE. Hypernatremia. *N Engl J Med* 2000;342(20):1493-9.
- [30] Adroque HJ, Madias NE. Aiding fluid prescription for the dysnatremias. *Intensive Care Med* 1997;23(3):309-16.
- [31] Adroque HJ, Madias NE. Hyponatremia. *N Engl J Med* 2000; 342(21):1581-9.
- [32] Kleeman CR. Manifestazioni neurologiche di alterato equilibrio idrosalino. *Minuti Menarini* 1981;29-30:23-36.
- [33] Pazzini A. *Storia delle cure idrologiche e climatologiche*. In: Messini M. *Trattato di idroclimatologia clinica*. Vol I. Bologna: Cappelli, 1950:13-185.
- [34] Kumar S, Berl T. Sodium. *Lancet* 1998;352(9123):220-8.
- [35] Rose BD. *Fisiologia clinica dell'equilibrio acido-base e dei disturbi elettrolitici*. Cap 7. Milano: McGraw-Hill, 1991:185-98.
- [36] Sterns RH. The management of symptomatic hyponatremia. *Semin Nephrol* 1990;10(6):503-14.
- [37] Rose BD. *Fisiologia clinica dell'equilibrio acido-base e dei disturbi elettrolitici*. Cap 8. Milano: McGraw-Hill, 1991:199-220.
- [38] Rose BD. *Fisiologia clinica dell'equilibrio acido-base e dei disturbi elettrolitici*. Cap 23. Milano: McGraw-Hill, 1991:564-602.
- [39] Fuiano G, Caglioti A, Dal Canton A. *Il laboratorio in nefrologia. Elettroliti plasmatici ed urinari*. *Aggiornamento Medico* 1993;17(5):XV-XX.
- [40] Cecil. *Trattato di medicina interna*. XX Ed. Cap X. Roma: Verduci, 1997:590-2.
- [41] Harrison. *Principi di medicina interna*. XV Ed. Vol I, Cap 49. Milano: McGraw-Hill, 2002:331-3.
- [42] Harrison. *Principi di medicina interna*. XV Ed. Vol II, Cap 329. Milano: McGraw-Hill, 2002:2381-6.
- [43] Gai V. *Medicina d'urgenza*. Torino: CG Edizioni Medico-Scientifiche, 2005:1187-201.
- [44] Palevsky PM, Bhagrath R, Greenberg A. Hypernatremia in hospitalized patients. *Ann Intern Med* 1996;124(2):197-203.
- [45] Offenstadt G, Das V. Hyponatremia, hypernatremia: a physiological approach. *Minerva Anestesiologica* 2006;72(6):353-6.
- [46] Bartoli E, Cabassi A, Guidetti F, et al. Alterazioni dell'equilibrio idroelettrolitico e acido-base nelle malattie complesse di interesse internistico. *Intern Emerg Med* 2006;1(Suppl 1-3):110-50S.